

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-131542

(43)Date of publication of application : 28.05.1996

(51)Int.Cl.

A61M 1/14
A61K 31/01
A61M 1/28

(21)Application number : 06-302823

(71)Applicant : BAXTER KK

(22)Date of filing : 11.11.1994

(72)Inventor : IZUMI GIICHI
TONII YANGU
SATO KEIKO
SHIMIZU JUNKO
DAAKU FUEIKUTO
FURANKO PERUUSO

(54) PERITONEUM DIALYSING LIQUID CONDITIONING SOLUTION SET

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a peritoneum dialysing liquid more closer to a physiological pH value in which production of glucose decomposition matter by heat sterilization is restricted.

CONSTITUTION: In a peritoneum dialysis conditioning solution set comprising first liquid and second liquid packed to be isolated from each other, the first liquid comprises water solution of pH4.0-5.0 including glucose and without including lactic acid ion which is heat-sterilized, the second liquid comprises water solution including sodium lactate which is heat-sterilized, and either or both of the first liquid and the second liquid includes at least either of sodium chloride, calcium chloride, and magnesium chloride. A volume ratio of the first liquid to the second liquid is within the range of 5:5-9:1, a glucose thickness in solution obtained when the first liquid is mixed with the second liquid is 5.0-50.0g/L, and a pH value of the solution obtained when the first liquid is mixed with the second liquid is within the range of 6.0-7.3.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.08.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] It is the solution set for peritoneal dialysis liquid manufacture which consists of the 1st liquid isolated and packed mutually and the 2nd liquid. (a) pH 4.0-5.0 which this 1st liquid contains a glucose and does not contain lactic-acid ion. It comes to heat-sterilize solution. (b) It comes to heat-sterilize the solution which this 2nd liquid contains a sodium lactate, and does not contain a glucose. (c) Either or the both sides of this 1st liquid and the 2nd liquid contains either at least among a sodium chloride, a calcium chloride, and a magnesium chloride. (d) The volume ratio of this 1st liquid and this 2nd liquid is in the range of 5:5-9:1. (e) pH of the solution which the glucose concentration of the solution obtained when this 1st liquid and this 2nd liquid are mixed is 5.0 - 50.0 g/L, and is obtained when the (f) this 1st liquid, and this 2nd liquid are mixed is 6.0-7.3. Solution set for peritoneal dialysis liquid manufacture which is a thing included in the range.

[Claim 2] The solution set for peritoneal dialysis liquid manufacture according to claim 1 which is what is contained in an amount from which the lactic-acid ion concentration of the solution with which it is obtained in a sodium lactate when this 2nd liquid mixes this 1st liquid and this 2nd liquid becomes 40 or less mEq/L.

[Claim 3] It is under [solution / which is obtained when this 1st liquid and this 2nd liquid are mixed] setting. sodium ion concentration Below 132 mEq/L Below 1.5 mEq/L, calcium ion concentration so that it may become below 102 mEq/L [below 3.5 mEq/L and magnesium ion concentration] [chloride-ion concentration] The solution set for peritoneal dialysis liquid manufacture according to claim 1 or 2 whose either or both sides of this 1st liquid and this 2nd liquid is what contains either at least among a sodium chloride, a calcium chloride, and a magnesium chloride.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention relates to the solution set with which it was beforehand heat-sterilized for preparing peritoneal dialysis liquid in detail about peritoneal dialysis liquid.

[0002]

[Description of the Prior Art] The continuous visitor peritoneal dialysis method (CAPD) is learned as one of the treatments which aims at reservation of the balance of wastes discharge and various body fluid components by making the peritoneum execute a kidney function by proxy for the life support of the patient of terminal renal failure who lost the kidney function. In CAPD, although peritoneal dialysis liquid is poured into peritoneal cavity, by it, matter, such as wastes (typically a urea, a creatinine) which are what is usually excreted by the kidney, sodium ion, a chloride ion, other inorganic substances, and water, crosses the peritoneum, and is spread from a blood flow to dialysing fluid, and those matter is removed from the body by it.

[0003] The kinds and speed of the matter which are removed from the body by the peritoneal dialysis method are the kind of solute which exists in peritoneal dialysis liquid, and the function of concentration. Generally physiological salts like a sodium chloride, a calcium chloride, and a magnesium chloride in peritoneal dialysis liquid exist in low concentration for a while from the inside of blood, and such salts in blood are diffused into peritoneal dialysis liquid corresponding to the excessive amount. Moreover, generally as a buffer for maintaining pH of peritoneal dialysis liquid in the fixed range, the lactic acid is used.

[0004] In order to generate osmotic pressure required to remove water from a patient (this is generally required), other solutes are added to peritoneal dialysis liquid in addition to the above physiological salts. Typically, such other solutes are glucoses, and when it desires to usually increase the ultrafiltration from a patient in peritoneal dialysis liquid again at the concentration of at least 5 g/L, they are contained to still higher concentration.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] It is put into the present dialysing fluid as solution with which the osmotic-pressure matter, a buffer, and mineral were mixed in one container. Peritoneal dialysis liquid has indispensable sterilization and heat sterilization is performed to it. However, on the occasion of heat sterilization, are easy to decompose, and if a glucose is neutral - basic, it causes caramel-ization and a solution brown-izes it. Moreover, pH 3.5 Below, 5-hydroxymethyl furfural (5-HMF), Degradation products, such as a levulinic acid [Richard by which it is known that it will be easy to be generated J.Ulbricht et al., "A Review of 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) in Parenteral Solutions" and Fundamental and Applied Toxicology, 4 : It is 843-853 (1984) Reference] It is [I.S.Henderson et al. considered that 5-hydroxymethyl furfural (5-HMF) which is this decomposition product is detrimental to functional maintenance of the peritoneum, Blood Purif., and 7. : It is p.86-94 (1989) Reference] For this reason, pH of the glucose content peritoneal dialysis liquid given to heat sterilization in a manufacturing process is usually 5.0-5.4 in order to suppress the various decomposition by heat sterilization. It is set up. Therefore, pH of such a solution has after sterilization in an acidity side considerably as compared with physiological pH (blood pH 7.4) of body fluid.

[0006] It cannot be said that this is desirable in respect of biocompatibility for the peritoneal dialysis liquid which is what is poured in into peritoneal cavity ["Frontiers in Peritoneal dialysis", p.261-264, 1984, and I.S.Henderson et al.]. Moreover, in heat sterilization of the conventional glucose content peritoneal dialysis liquid currently prepared by the above-mentioned pH range, decomposition of a glucose cannot be prevented completely, but degradation products, such as 5-HMF, arise with small quantity, it is contained in the product, and this point is also searched for for the improvement from a viewpoint of biocompatibility.

[0007] on the other hand — WO 93/09820 an official report (henceforth "'820 official report") — small volume (20 - 500 mL) — the another packed peritoneal dialysis solution which consists of thick (10 - 70%) glucose solution and solution containing the salts of large volume (about 2L) of glucose non-** etc. and which sterilized is indicated

[0008] It is supposed that it is because the incidence rate of the decomposition product measured with the absorbance in 228 nm becomes low as a reason for having made glucose solution into the little strong solution so that glucose concentration is high at **'820 official report.

[0009] However, this invention person examined this, the decomposition product detected by absorption of the above-mentioned 228 nm decreased with time, and it found out that absorption of 284 nm increased corresponding to it. With the peritoneal dialysis liquid of especially marketing, absorption of 228 nm is only a trace grade because of the days progress after manufacture. This decomposition product that it is known that the component which has absorption in this 284 nm is 5-HMF, therefore has absorption in the above-mentioned 228 nm is presumed to be the precursor of 5-HMF. Since this precursor serves as 5-HMF and it remains into a solution, it is necessary to perform quantitative evaluation of a decomposition product mainly based on the amount of 5-HMF(s).

[0010] this invention person tried to obtain the peritoneal dialysis liquid still near physiological pH, suppressing generation of the decomposition product according 5-HMF to heat sterilization mainly against an index at the minimum based on the above-mentioned knowledge and consideration.

[0011]

[Means for Solving the Problem.] this invention person found out that generation of 5-HMF could be suppressed, when decomposition of the glucose at the time of heat sterilization was promoted, and the lactic-acid ion currently used for peritoneal dialysis liquid made a glucose different from lactic-acid ion and heat-sterilized it. Simultaneously, sodium

ion, calcium ion, magnesium ion, and the chloride ion also found out that this invention did not promote decomposition of a glucose. In addition, this invention person found out that generation of 5-HMF was suppressed by the '820 above-mentioned official report's enlarging the volume rate for which a glucose content solution accounts conversely in the peritoneal dialysis liquid which consists of these two portions, and stopping the glucose concentration in a glucose content solution low relatively, when peritoneal dialysis liquid was divided into a glucose content solution and a lactic-acid ion content solution. Furthermore, this invention person is the aforementioned glucose solution again pH 4.0–5.0 When generation of 5-HMF was suppressed further and the glucose solution of this pH range and the sodium-lactate content solution as a lactic-acid ion content solution were moreover mixed after heat sterilization by considering as solution, in the conventional thing, it also found out that the peritoneal dialysis liquid of pH near physiological pH which was not acquired could be obtained. this invention is completed by adding examination further based on these discovery.

[0012] Namely, this invention is a solution set for peritoneal dialysis liquid manufacture which consists of the 1st liquid isolated and packed mutually and the 2nd liquid. (a) pH 4.0–5.0 which this 1st liquid contains a glucose and does not contain lactic-acid ion It comes to heat-sterilize solution. (b) It comes to heat-sterilize the solution which this 2nd liquid contains a sodium lactate, and does not contain a glucose. (c) Either or the both sides of this 1st liquid and the 2nd liquid contains either at least among a sodium chloride, a calcium chloride, and a magnesium chloride. (d) The volume ratio of this 1st liquid and this 2nd liquid is in the range of 5:5–9:1. (e) The glucose concentration of the solution obtained when this 1st liquid and this 2nd liquid are mixed is 5.0 – 50.0 g/L. And pH of the solution obtained when the (f) this 1st liquid, and this 2nd liquid are mixed is 6.0–7.3. It is the solution set for peritoneal dialysis liquid manufacture which is a thing included in the range.

[0013] When the 1st liquid and the 2nd liquid are heat-sterilized by the above-mentioned composition, as compared with the case of heat sterilization of elegance, there is little decomposition of a glucose conventionally. Furthermore, the peritoneal dialysis liquid of pH still near physiological pH can be obtained from the conventional thing by mixing the 1st liquid of after sterilization, and the 2nd liquid.

[0014] As for the amount of the sodium lactate contained in this 2nd liquid, it is desirable that it is the amount from which the lactic-acid ion concentration of the solution obtained when this 1st liquid and this 2nd liquid are mixed becomes 40 or less mEq/L. In addition, a sodium lactate sets the 1st liquid and the 2nd liquid in the liquid mixed and obtained, and is pH 6.0–7.3 pH of the solution which contains the sodium lactate which is the 2nd liquid before sterilization that what is necessary is just to function as maintaining, and does not contain a glucose does not have the need for adjustment. An example of this solution is sodium-lactate solution itself.

[0015] Moreover, a sodium chloride, chlorination KARUSHIU, and a magnesium chloride Although you may contain to both sides even if contained in any of the 1st liquid and the 2nd liquid and, those amounts The sodium ion concentration in the solution obtained when this 1st liquid and this 2nd liquid are mixed Below 132 mEq/L It is desirable that calcium ion concentration is [below 1.5 mEq/L and chloride-ion concentration] the amounts which become below 102 mEq/L for below 3.5 mEq/L and magnesium ion concentration.

[0016] In addition, concentration, such as 13.6 g/L, 22.7 g/L, and 38.6 g/L, is mentioned like the present peritoneal dialysis liquid as an example of a type of the glucose concentration of the solution obtained when the 1st liquid and the 2nd liquid are mixed.

[0017] Even if the solution set for peritoneal dialysis liquid manufacture of this invention fills up with the 1st liquid and the 2nd liquid the two independent backs having the well-known connection section which can be connected in sterile at the time of use, respectively and it sterilizes it Moreover, even if it is filled up in each chamber of the container equipped with two chambers isolated by the path or weak heat sealing which it is operated [heat sealing] from the outside, and you destroy [heat sealing] a septum, and may make it open for free passage and sterilizes In addition, you may use whether two solutions are known to this contractor suitable for mixing in sterile, and the becoming container which can be sterilized.

[0018]

[Example]

[Example 1]

(The 1st liquid)

Glucose 2.27g sodium chloride 0.538 g calcium chloride dihydrate 0.026 g magnesium chloride 6 hydrate 0.005g0.1 Convention hydrochloric acid Proper quantity purified water Whole quantity 70mLpH 4.00, 4.30, 4.50, 4.70, and 5.00 (the 2nd liquid)

60% sodium lactate 0.74g purified water Whole quantity The 1st liquid (70mL) of each pH prepared according to the 30mL above-mentioned prescription was held in each container, and the 2nd liquid (30mL) prepared according to the above-mentioned prescription was held in each another container. Each solution was heat-sterilized in the container (121 **, 40 minutes). Each 1st liquid and the 2nd liquid were mixed after cooling to the room temperature, and the absorbance of pH of mixed liquor, 284 nm (5-HMF), and 228 nm was measured. A result is shown in the next table. The purpose of this invention of bringing the mixture back pH close to physiological pH by contrast with the below-mentioned example 1 (conventional type) of comparison so that clearly, and also suppressing generation of a decomposition product is attained.

[0019]

[Table 1]

| 処方 | 滅菌前 第1液 pH | 混合液 pH | 吸光度 284 nm | 吸光度 228 nm |
|----|---------------|-----------|---------------|---------------|
| A | 4.00 | 6.29 | 0.403 | 0.491 |
| B | 4.30 | 6.64 | 0.580 | 0.895 |
| C | 4.50 | 6.65 | 0.585 | 1.060 |
| D | 4.70 | 6.60 | 0.610 | 1.300 |
| E | 5.00 | 6.57 | 0.482 | 1.232 |

[0020] [Example 1 of comparison] As an example of comparison, the peritoneal dialysis liquid as a single constituent containing all the solutes of a conventional type was made to correspond to each amount of solutes of an example 1, and was prepared. Namely, the following prescription, a glucose 2.27g sodium chloride 0.538 g calcium chloride dihydrate 0.026 g magnesium chloride 6 hydrate 0.005g60% sodium lactate 0.74g0.1 Convention hydrochloric acid Proper quantity purified water Whole quantity 100 mLpH5.2 and 5.5 And peritoneal dialysis liquid was prepared according to 6.0, and it held in the container. It sterilized on the same conditions as an example, and the absorbance of pH of a solution, 284 nm (5-HMF), and 228 nm was measured after cooling to the room temperature. A result is shown in the next table.

[0021]

[Table 2]

| 処方 | 滅菌前 pH | 滅菌後 pH | 吸光度 284 nm | 吸光度 228 nm |
|----|-----------|-----------|---------------|---------------|
| F | 5.20 | 5.15 | 0.605 | 1.321 |
| G | 5.50 | 5.30 | 0.637 | 1.395 |
| H | 6.00 | 5.37 | 0.884 | 1.624 |

[0022] In spite of having set up sterilization before pH in the example 1 of comparison more highly than the 1st liquid of an example 1, after [pH] sterilization (it corresponds after [of an example 1 / pH] mixture) fell sharply, and inclined toward the acidity side notably as compared with each of the pH value after mixture of an example 1, so that clearly from comparison with the result of an example 1 (pH 5.15-5.37). Moreover, in the example 1 of comparison, by smallest prescription (H) of the bias by the side of the acidity after sterilization, as compared with the example 1, the absorbance of 284nm (5-HMF) increased to Tsuguaki (0.884), and it was shown that decomposition of a glucose will be promoted.

[0023] [Relation between the volume ratio of the 1st liquid and the 2nd liquid, and the stability of after [pH] mixture and a glucose]

(The 1st liquid)

Glucose 1.36g sodium chloride 0.538 g calcium chloride dihydrate 0.026 g magnesium chloride 6 hydrate 0.005g0.1 Convention hydrochloric acid Optimum dose purified water Whole quantity 30, 50, 70, 90mLpH4.5 (the 2nd liquid) 60% sodium lactate 0.74g purified water Whole quantity According to 10, 30, 50, and the 70mL above-mentioned prescription, the 1st liquid and the 2nd liquid were prepared and it held in the container, respectively. pH of the 2nd liquid was 7.69, 7.26, 7.07, and 6.94 in order of the whole quantity 10, 30, and 50 of liquid, and 70mL(s), respectively. every which heat-sterilizes each solution (121 **, 40 minutes), and corresponds after cooling to a room temperature — the 1st liquid and the 2nd liquid (it is set to 100 mL after mixture — put together) were mixed, and the absorbance of pH and 284 nm (5-HMF) was measured A result is shown in the next table.

[0024]

[Table 3]

| 第1液：第2液の体積比 | 混合後 pH | 吸光度 (284 nm) |
|-------------|--------|--------------|
| 9 : 1 | 6.68 | 0.321 |
| 7 : 3 | 6.78 | 0.332 |
| 5 : 5 | 6.73 | 0.349 |
| 3 : 7 | 6.71 | 0.472 |

[0025] the absorbance of 284 nm after mixture (5-HMF) becomes small, so that glucose concentration is low therefore, and decomposition of a glucose stops, so that it may see in Table 3 and the volume of the 1st liquid to the volume of the 2nd liquid is large — having — **** — 1st liquid: — as compared with the volume ratio 3:7, it excels in

the range of the volume ratios 5:5-9:1 of the 2nd liquid notably moreover, after [pH] mixture — 1st liquid: — when the volume ratio of the 2nd liquid was 7:3, it became neutral approach most these — synthetic — judging — 1st liquid: — as a volume ratio of the 2nd liquid, near 7:3 has the desirable especially desirable range of 5:5-9:1

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-131542

(43) 公開日 平成8年(1996)5月28日

| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| A 6 1 M 1/14 | 5 2 3 | | | |
| A 6 1 K 31/01 | | 9455-4C | | |
| A 6 1 M 1/28 | | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-302823

(22) 出願日 平成6年(1994)11月11日

(71) 出願人 594165251

バクスター株式会社

東京都千代田区六番町4番地

(72) 発明者 和泉 儀一

東京都世田谷区代沢5-33-16

(72) 発明者 トニー、ヤング

東京都目黒区三田2-6-17 目黒台スカ
イマンション416号

(72) 発明者 佐藤 恵子

東京都調布市多摩川2-18-7-205

(74) 代理人 弁理士 赤岡 迪夫 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腹膜透析液調製用溶液セット

(57) 【要約】

【目的】 加熱滅菌によるグルコース分解物の生成を抑えた、生理的pHに一層近い腹膜透析液を提供すること。

【構成】 相互に隔離して包装された第1液と第2液とからなる腹膜透析液調製用溶液セットであって、第1液がグルコースを含有し且つ乳酸イオンを含有しないpH4.0~5.0の水溶液を加熱滅菌してなり、第2液が乳酸ナトリウムを含んでなる水溶液を加熱滅菌してなり、該第1液と第2液のいずれか又は双方が、塩化ナトリウム、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムのうち少なくともいずれかを含有しており、第1液と第2液との体積比が5:5~9:1の範囲にあり、第1液と第2液とを混合したとき得られる溶液のグルコース濃度が5.0~50.0g/Lであり、且つ第1液と第2液とを混合したとき得られる溶液のpHが6.0~7.3の範囲に入るものである、腹膜透析液調製用溶液セット。

【特許請求の範囲】

【請求項1】相互に隔離して包装された第1液と第2液とからなる腹膜透析液調製用溶液セットであって、

(a) 該第1液がグルコースを含有し且つ乳酸イオンを含有しないpH4.0～5.0の水溶液を加熱滅菌してなり、(b) 該第2液が乳酸ナトリウムを含有し且つグルコースを含有しない水溶液を加熱滅菌してなり、(c) 該第1液と第2液のいずれか又は双方が、塩化ナトリウム、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムのうち少なくともいずれかを含有しており、(d) 該第1液と該第2液との体積比が5:5～9:1の範囲にあり、(e) 該第1液と該第2液とを混合したとき得られる溶液のグルコース濃度が5.0～50.0g/Lであり、且つ(f) 該第1液と該第2液とを混合したとき得られる溶液のpHが6.0～7.3の範囲に入るものである、腹膜透析液調製用溶液セット。

【請求項2】該第2液が乳酸ナトリウムを、該第1液と該第2液とを混合したとき得られる溶液の乳酸イオン濃度が40mEq/L以下になるような量に含有しているものである、請求項1に記載の腹膜透析液調製用溶液セット。

【請求項3】該第1液と該第2液とを混合したとき得られる溶液中においてナトリウムイオン濃度が132mEq/L以下、カルシウムイオン濃度が3.5mEq/L以下、マグネシウムイオン濃度が1.5mEq/L以下、及び塩素イオン濃度が102mEq/L以下となるように、該第1液と該第2液のいずれか又は双方が、塩化ナトリウム、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムのうち少なくともいずれかを含有しているものである、請求項1又は2に記載の腹膜透析液調製用溶液セット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、腹膜透析液に関し、詳しくは、腹膜透析液を調製するための予め加熱滅菌された溶液セットに関する。

【0002】

【従来の技術】持続的外来腹膜透析法(CAPD)は、腎機能を失った末期腎不全の患者の生命維持のために、腎機能を腹膜に代行させることによって老廃物排出、種々の体液成分のバランスの確保を図る療法の一つとして知られている。CAPDにおいては、腹膜透析液が腹腔に注入されるが、それによって、通常は腎臓によって排泄されるものである老廃物(典型的には、尿素、クレアチニン)、ナトリウムイオン及び塩素イオンその他無機物並びに水等の物質が、腹膜を横切って血流から透析液へと拡散し、それによってそれらの物質が身体から除去される。

【0003】腹膜透析法によって身体から除去される物質の種類及び速度は、腹膜透析液中に存在する溶質の種類及び濃度の関数である。腹膜透析液中には塩化ナトリ

ウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムのような生理的塩類が一般に血液中より少し低濃度に存在し、血液中のそのような塩類は、その過剰量に対応して腹膜透析液中へ拡散する。また腹膜透析液のpHを一定範囲に維持するための緩衝剤としては、乳酸が一般に用いられている。

【0004】患者から水を除去する(これは一般に必要なである)に必要な浸透圧を発生させるために、腹膜透析液には、上記のような生理的塩類の以外に他の溶質が加えられる。そのような他の溶質は、典型的にはグルコースであり、腹膜透析液中に通常、最低5g/Lの濃度に、また、患者からの限外濾過を増すことを望むときは一層高い濃度に含有される。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】現行の透析液は、一つの容器中に、浸透圧物質、緩衝剤、無機塩類が混合された水溶液として入れられている。腹膜透析液は滅菌が不可欠であり、それには加熱滅菌が行われる。しかしながら、グルコースは加熱滅菌に際して分解し易く、中性～塩基性ではカラメル化を起こして溶液が褐色化し、またpH3.5以下では5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)、レブリン酸等の分解産物を生じ易いことが知られている(Richard J. Ulbricht et al., "A Review of 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) in Parenteral Solutions", Fundamental and Applied Toxicology, 4: 843-853 (1984)を参照)。該分解物である5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)は、腹膜の機能維持に有害と考えられている(I. S. Henderson et al., Blood Purif., 7: p. 86-94 (1989)を参照)。このため、加熱滅菌による種々の分解を抑制する目的で、製造工程において加熱滅菌に付されるグルコース含有腹膜透析液のpHは、通常5.0～5.4に設定されている。従って、滅菌後もそのような溶液のpHは体液の生理的pH(血液ではpH7.4)に比してかなり酸性側にある。

【0006】このことは、腹腔内に注入されるものである腹膜透析液にとって、生体適合性の点で好ましいとはいえない("Frontiers in Peritoneal dialysis", p. 261-264, 1984, I. S. Henderson et al.)。また、上記pH範囲に調製されている従来のグルコース含有腹膜透析液の加熱滅菌においてもグルコースの分解は完全には阻止できておらず、少量ながら5-HMF等の分解産物が生じて製品に含まれており、この点も生体適合性の観点から改善が求められている。

【0007】一方、W0 93/09820 公報(以下「820公報」という。)には、小液量(20～500 mL)の濃厚(10～70%)なグルコース水溶液と、グルコース不含の、大液量(約2 L)の塩類等を含有する水溶液とからなる、別包装された滅菌した腹膜透析溶液が開示されている。

【0008】該820公報には、グルコース水溶液を少量

の濃厚液にした理由として、グルコース濃度が高い程228 nmにおける吸光度で測定される分解物の発生率が低くなるからであるとしている。

【0009】しかしながら、本発明者はこれについて検討し、上記228 nmの吸収により検出される分解物は経時的に減少し、それに対応して284 nmの吸収が増大することを見出した。特に市販の腹膜透析液では、製造後の日数経過のため、228 nmの吸収は痕跡程度に過ぎない。該284 nmに吸収を有する成分は、5-HMFであることが知られており、従って上記228 nmに吸収を有する該分解物は、5-HMFの前駆体と推定される。該前駆体は5-HMFとなって溶液中に残ることから、分解物の量的評価は主として5-HMF量に基づいて行う必要がある。

【0010】本発明者は上記知見と考察に基づき、主として5-HMFを指標に、加熱滅菌による分解物の生成を最少に抑えつつ、且つ生理的pHに一層近い腹膜透析液を得ることを試みた。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者は、腹膜透析液に使用されている乳酸イオンが加熱滅菌時のグルコースの分解を促進しており、グルコースを乳酸イオンと別にして加熱滅菌することにより、5-HMFの生成を抑制できることを見出した。同時に、本発明は、ナトリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン及び塩素イオンは、グルコースの分解を促進しないことを見出した。加えて、本発明者は、腹膜透析液をグルコース含有溶液と、乳酸イオン含有溶液とに分けたとき、上記820公報とは逆に、これら2つの部分よりなる腹膜透析液においてグルコース含有溶液の占める体積割合を大きくしてグルコース含有溶液中のグルコース濃度を相対的に低く抑えることによって、5-HMFの生成が抑制されることを見出した。更にまた本発明者は、前記グルコース水溶液をpH4.0～5.0の水溶液とすることにより5-HMFの生成が一層抑制されしかも該pH範囲のグルコース水溶液と、乳酸イオン含有溶液としての乳酸ナトリウム含有溶液とを、加熱滅菌後に混合したとき、従来のものでは得られなかった生理的pHに近いpHの腹膜透析液を得ることができるとも見出した。本発明は、これらの発見に基づき更に検討を加えることにより完成されたものである。

【0012】すなわち、本発明は、相互に隔離して包装された第1液と第2液とからなる腹膜透析液調製用溶液セットであって、(a)該第1液がグルコースを含有し且つ乳酸イオンを含有しないpH4.0～5.0の水溶液を加熱滅菌してなり、(b)該第2液が乳酸ナトリウムを含有し且つグルコースを含有しない水溶液を加熱滅菌してなり、(c)該第1液と第2液のいずれか又は双方が、塩化ナトリウム、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムのうち少なくともいずれかを含有しており、(d)

該第1液と該第2液との体積比が5:5～9:1の範囲にあり、(e)該第1液と該第2液とを混合したとき得られる溶液のグルコース濃度が5.0～50.0g/Lであり、且つ(f)該第1液と該第2液とを混合したとき得られる溶液のpHが6.0～7.3の範囲に入るものである、腹膜透析液調製用溶液セットである。

【0013】上記構成により、第1液及び第2液を加熱滅菌したときは、従来品の加熱滅菌の場合に比してグルコースの分解が少ない。更に、滅菌後第1液及び第2液を混合することにより、従来のものより一層生理的pHに近いpHの腹膜透析液を得ることができる。

【0014】該第2液に含有される乳酸ナトリウムの量は、該第1液と該第2液とを混合したとき得られる溶液の乳酸イオン濃度が40mEq/L以下になるような量であることが好ましい。なお、乳酸ナトリウムは、第1液と第2液とを混合して得られる液においてpHを6.0～7.3に維持するよう機能すればよく、滅菌前の第2液である乳酸ナトリウムを含有し且つグルコースを含有しない水溶液のpHは、調整の必要がない。該水溶液の一例は、乳酸ナトリウム水溶液そのものである。

【0015】また、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、及び塩化マグネシウムは、第1液と第2液のいずれに含有されても、また双方に含有されてもよいが、それらの量は、該第1液と該第2液とを混合したときに得られる溶液中のナトリウムイオン濃度が132mEq/L以下、カルシウムイオン濃度が3.5mEq/L以下、マグネシウムイオン濃度が1.5mEq/L以下、及び塩素イオン濃度が102mEq/L以下となるような量であるのが好ましい。

【0016】なお、第1液と第2液とを混合したときに得られる溶液のグルコース濃度の典型例としては、現行の腹膜透析液と同様に、13.6g/L、22.7g/L、38.6g/L等の濃度が挙げられる。

【0017】本発明の腹膜透析液調製用溶液セットは、第1液と第2液を、使用時に無菌的に連結可能な公知の連結部を備えた独立した2つのバックにそれぞれ充填して滅菌したものであっても、また外部から操作して隔壁を破壊して連通させ得る通路又は弱いヒートシールによって隔離された、2つのチャンバーを備えた容器の各チャンバー内に充填して滅菌したものであっても、その他、2つの溶液を無菌的に混合するのに適した当業者に知られたいかなる滅菌可能な容器を利用したものであってもよい。

【0018】

【実施例】

【実施例1】

(第1液)

| | |
|-------------|---------|
| グルコース | 2.27 g |
| 塩化ナトリウム | 0.538 g |
| 塩化カルシウム二水和物 | 0.026 g |

5

塩化マグネシウム六水和物 0.005 g

0.1 規定塩酸 適量

精製水 全量 70mL

pH4.00、4.30、4.50、4.70、5.00

(第2液)

60%乳酸ナトリウム 0.74 g

精製水 全量 30mL

上記処方に従って調製した各pHの第1液(70mL)を各容器に収容し、上記処方に従って調製した第2液(30mL)を別の各容器に収容した。容器中において各溶液*10

6

*を加熱滅菌(121℃、40分)した。室温まで冷却の後、各第1液と第2液とを混合して、混合液のpH並びに284nm(5-HMF)及び228nmの吸光度を測定した。結果を次の表に示す。後述の比較例1(従来型)との対比により明らかなように、混合後pHを生理的pHに近づけ且つ分解物の生成をも抑える、という本発明の目的が達成されている。

【0019】

【表1】

| 処方 | 滅菌前 第1液pH | 混合液 pH | 吸光度 284 nm | 吸光度 228 nm |
|----|--------------|-----------|---------------|---------------|
| A | 4.00 | 6.29 | 0.403 | 0.491 |
| B | 4.30 | 6.64 | 0.580 | 0.895 |
| C | 4.50 | 6.65 | 0.585 | 1.060 |
| D | 4.70 | 6.60 | 0.610 | 1.300 |
| E | 5.00 | 6.57 | 0.482 | 1.232 |

【0020】【比較例1】比較例として、従来型の、全溶質を含有する単一組成物としての腹膜透析液を、実施例1の各溶質量に対応させて調製した。すなわち下記の処方、

グルコース 2.27 g
塩化ナトリウム 0.538 g
塩化カルシウム二水和物 0.026 g
塩化マグネシウム六水和物 0.005 g
60%乳酸ナトリウム 0.74 g

※

※0.1 規定塩酸

適量

精製水 全量 100 mL

pH5.2、5.5及び6.0

に従い腹膜透析液を調製し容器に収容した。実施例と同一条件で滅菌し、室温まで冷却後、溶液のpH並びに284nm(5-HMF)及び228nmの吸光度を測定した。結果を次の表に示す。

【0021】

【表2】

| 処方 | 滅菌前 pH | 滅菌後 pH | 吸光度 284 nm | 吸光度 228 nm |
|----|-----------|-----------|---------------|---------------|
| F | 5.20 | 5.15 | 0.605 | 1.321 |
| G | 5.50 | 5.30 | 0.637 | 1.395 |
| H | 6.00 | 5.37 | 0.884 | 1.624 |

【0022】実施例1の結果との比較から明らかなように、比較例1においては、滅菌前pHを実施例1の第1液よりも高く設定していたにもかかわらず、滅菌後pH(実施例1の混合後pHに対応する)は大幅に低下し、実施例1の混合後pH値の各々に比して顕著に酸性側に偏っていた(pH5.15~5.37)。また比較例1において滅菌後の酸性側への偏りの最も小さい処方(H)では、実施例1に比して284nm(5-HMF)の吸光度が著明に増大し(0.884)、グルコースの分解が促進されてしまうことが示された。

【0023】【第1液と第2液の体積比と、混合後pH及びグルコースの安定性との関係】

(第1液)

グルコース 1.36 g
塩化ナトリウム 0.538 g
塩化カルシウム二水和物 0.026 g
塩化マグネシウム六水和物 0.005 g
0.1 規定塩酸 適量
精製水 全量 30、50、70、90mL
pH4.5

(第2液)

60%乳酸ナトリウム 0.74 g

精製水 全量 10、30、50、70mL

上記処方に従い、第1液及び第2液を調製し、それぞれ容器に収容した。第2液のpHは、液の全量10、30、50及び70mLの順に、それぞれ7.69、7.26、7.07及び6.94

であった。各溶液を加熱滅菌（121℃、40分）し、室温まで冷却後、対応する各第1液及び第2液（混合後100 mLとなる組合せ）を混合し、pH及び284 nm（5-HMF）

* HMF）の吸光度を測定した。結果を次の表に示す。

【0024】

【表3】

| 第1液：第2液の体積比 | 混合後 pH | 吸光度（284 nm） |
|-------------|--------|-------------|
| 9：1 | 6.68 | 0.321 |
| 7：3 | 6.78 | 0.332 |
| 5：5 | 6.73 | 0.349 |
| 3：7 | 6.71 | 0.472 |

【0025】表3に見られるように、第2液の体積に対する第1液の体積が大きい程（従って、グルコース濃度が低い程）、混合後の284 nm（5-HMF）の吸光度が小さくなり、グルコースの分解が抑えられており、第1液：第2液の体積比5：5～9：1の範囲では体積比

3：7に比して顕著に優れている。また混合後pHは第1液：第2液の体積比が7：3のときに最も中性寄りとなった。これらより総合的に判断して、第1液：第2液の体積比としては5：5～9：1の範囲が好ましく、特に好ましいのは7：3の付近である。

フロントページの続き

(72)発明者 清水 順子
埼玉県大宮市東町1-50-1 シティグレ
イス氷川204号

(72)発明者 ダーク、フェイクト
ベルギー国 9968 アッセネーデ、グラ
フェンシュトラート 1
(72)発明者 フランコ、ペルーソ
ベルギー国 3001 ヘフェレー、フェアビ
ンディンクスラーン 70